

専門医制度委員会企画

第10回専門医制度委員会企画

統合失調症

松岡 洋夫（東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野）

ここでは米国精神医学会の治療ガイドライン⁵⁾で取り上げられたエビデンスなどを参考にして、統合失調症の概念、社会的視点、病態、疫学、経過・予後、臨床症状についての最近の考え方を概説し、最後に、近年注目されている予防に関して簡単に触れたい。紙面の都合上、診断と治療の全般に関しては別の機会に譲る。

1. 概念

統合失調症は、素因と環境因の複合的な影響が原因となって起こる疾患で、青年期に発症することが比較的多く、様々な脳機能領域に独特な症状が現れる。治療は、原則として薬物療法と心理社会療法を併用した包括的な治療を必要とする。経過は多様で多くは回復するが、再発しやすく慢性に経過し、一部が重症化する。

臨床症状としては、知覚（幻覚）、観念、現実検討（妄想）、思考過程（連合弛緩）、感情（平板化、不適切な感情）、行動（緊張病、解体）、注意、集中力、動機（意欲欠如、意図の障害、計画の障害）、判断などにおいて、複合的な心理的、行動の特徴を示す。このため社会的な機能障害が起こり、学業、職業、対人関係などに深刻な問題を引き起こす。症状特徴は個人間で異なり（“異種性”）、個人内でも回復、再発、悪化などと変動しうる。

2. 社会的視点

統合失調症は、高い罹病率、高い再発率、高い

一般身体疾患の罹病率、そして高い死亡率を示すため、社会的影響を考慮しなければならない。社会的・職業的機能障害を伴いやすいが、本邦では地域生活支援が立ち遅れ入院治療に頼ってきたため、先進諸国と比べて高い入院率（精神科病床の60%を占める）および長い在院期間が問題になっている。現在、精神科病床に入院中の精神疾患患者の少なくとも20%（7万2千人）が、医療的入院ではなく“社会的入院”であるという問題をどう解消するかが、本邦の社会問題となっている。

身体障害と比べて精神障害全般に社会的偏見・差別が未だに強く、精神障害者はたとえ回復しても復職などの社会復帰が困難になること、アパート契約で不利益を被ること、一般診療科での身体合併症の治療を拒否されることも稀ではない。さらに、患者家族の結婚や就職にも影響するということがも伝え聞かれる。精神障害者による犯罪の報道によって、精神障害関連の施設開設に対する住民の反対運動が起こることもある。

2002年に日本精神神経学会は精神分裂病の呼称を統合失調症に変更し、精神保健福祉法をはじめとした法律にもそれが取り込まれた。これと同時に世界精神医学会が行っている統合失調症へのスティグマと差別と闘う世界的プログラムとも歩調を合わせて、精神障害に関する啓発活動が活発に行われるようになった。厚生労働省は、普及啓発、精神医療改革、地域生活支援（地域・家庭の受け皿の整備、就労支援、精神科救急の整備）を

偏見是正の3本柱として掲げて推進している。

3. 病 態

統合失調症の病態は図のようにまとめられる。

1) 複合的な病因

一卵性双生児での本疾患の一致率は約50%である。一致率が100%でないことから、遺伝以外の要因も重要で、これまで様々検討されてきたが単一の要因では説明できず、様々な環境要因(疫学の項を参照)が発症に関わることがわかってきた。つまり統合失調症は「遺伝と環境による複合的病因」の相互作用で起こる多因子病と考えられる。ただし、遺伝的影響に関しては単一の遺伝子異常で発症する例は非常に稀であり、大半は複数の遺伝子異常が関与する「多遺伝子疾患」(多因子・多遺伝子仮説)と考えられており、いくつかの候補遺伝子がみつきつつある。

通常、思春期以降に発症することから、前述の病因がすぐに症状を引き起こすのではなく、「出生後から思春期までの細胞レベルでの神経発達」に影響を与えて時間をかけて基本障害が出来上がると推定される(神経発達障害仮説)。ただし、明らかな症状が出現する以前にも、些細な神経学的異常、認知障害、行動変化などが見られる場合がある。

2) 基本障害

神経発達障害の結果として、「神経細胞間の結合・伝達の機能的および構造的異常」が形成される。第1世代抗精神病薬の中心的な薬理作用はドパミン遮断作用であり、脳の機能的異常としてドパミン仮説が提唱されてきた。しかし、ドパミン遮断薬で陽性症状は改善するものの陰性症状はほとんど改善されない。近年、ドパミン以外の神経伝達物質にも作用する第2世代抗精神病薬が登場し、セロトニンやグルタミン酸などの関与も重視されている。一方、脳の構造的異常として、脳室拡大と広範囲な大脳皮質(特に連合野や大脳辺縁系)の軽微な体積減少が明らかになってきたが、その原因には遺伝的なものも環境的なものも含まれる。最近、上側頭回や辺縁系などにおいておそ

らく初発前後のある時期に体積が進行性に減少するという知見が報告され、早期介入の視点からも注目されている。

以上のように、複数の神経伝達物質の関与と広範な脳構造異常を考慮すると、病態の実体はある特定の神経ネットワークの異常であると推定される。前頭前野皮質・視床・小脳ネットワークの障害仮説、背外側前頭前野・内側側頭葉の機能的結合障害仮説、前頭葉・線条体・視床ネットワークの障害仮説などが提唱されている(神経ネットワーク障害仮説)。基本障害としての「基本的認知過程の障害」に関して、認知的ジスメトリア¹⁾という概念が提唱されているが明らかになっていない。こうした基本障害を基盤にして臨床観察が可能な複数の認知障害(認知障害仮説⁶⁾)さらには精神症状が発現すると考えられる。基本障害としての発症脆弱性を基盤にそこにストレスやライフイベントなどの心理社会的な負荷が加わることで、発症(再発)すると考えられる(ストレス脆弱性仮説)。

3) 認知障害^{4,6)}

図のように認知障害は病態の中核に位置している。病態論においては、認知障害が臨床特徴の決定因である可能性が高い。例えば、社会的・職業的な機能障害が、陰性症状や陽性症状以上に認知障害によって規定されているという報告が増えていく。また、知覚、注意、記憶、実行機能などの神経認知と対比して、対人機能の障害を規定する社会認知 social cognition という研究領域が確立されつつある。

一方、病因との関係では遺伝子異常の直接的な表現型である“エンドフェノタイプ(中間表現型)”の候補として認知機能が有力視され、遺伝子変異と認知障害の関連が研究されている。また、第2世代抗精神病薬が認知機能のある程度改善するという報告が相次いでおり、認知機能の改善を指標とした創薬研究が最近登場してきた。

4. 疫 学

生涯有病率は男女同率で約1%、年間発生率は

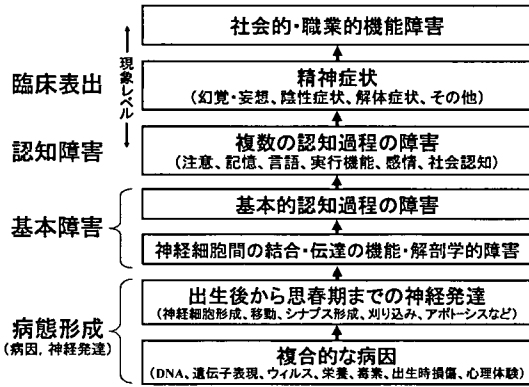


図 統合失調症の病態モデル
(アンドリアセンの図¹⁾を参考に作成)

1000人当たり中央値で0.22人である。この値は、国、文化、時代を超えて一定といわれてきたが、これには異論がある。しかし、社会的機能障害を伴う統合失調症が時代を超えて一定であるという“統合失調症の逆説”を否定する確証はない。若年発症と遅発性の統合失調症の異同に関しては不明である。

患者の20～40%において、精神病症状は20歳以前に出現する。発症のピークは、男性で15～25歳、女性で25～35歳（女性ではさらに、40～45歳にもピークが存在）で、平均発症年齢は男性で3.4年短い。これには異論がある。症状の男女差については、陰性症状は男性に多く、感情症状は女性に多いといわれる。

発症に関わる環境的な危険因子として、①胎生期：母体における妊娠中の合併症（冬季出産と関係するウイルス感染、妊娠早期3ヶ月の栄養不良、Rh不適合、子癇前症、貧血、糖尿病）、②出生時：早期発症と関連する出生時合併症（低酸素脳障害）、③出生後：心理体験（親との別離、幼少期の被虐待、ストレスの強い環境）、誘因として発症を早める精神作用物質使用障害、そして移民（例えば、英国のアフリカ系カリブ人移民の二世）、などが挙げられている。その他にも、独身、低い社会経済階級、都市環境での生育、環境ストレス、高齢の両親などの危険因子が知られている。

ただし、これらの危険因子は単独ではわずかに発症率を上昇させる程度のもので、環境と脆弱性のより具体的な関連性は不明の点が多い。

5. 経過と予後

ここでは経過を、発症前期、前駆期、精神病期（急性期、回復期、安定期）に分ける。

1) 発症前期とは、受胎から出生、幼少期、小児期、思春期をさし、この時期に発症の原因となる出来事を経験する正常機能の時期である。出来事とは、疫学の項で述べた発症に関わる環境要因のことである。ただし、この時期に些細な神経学的異常、認知障害、行動変化などを伴うことがある。

2) 前駆期は、病前機能の変化から精神病症状の開始まで、平均2～5年程度をいうが、前駆期をほとんど認めない場合もある。この時期には、非特異的徴候（睡眠障害、不安、易刺激性、抑うつ気分、集中力不足、疲労感）、行動変化（役割機能の低下、引きこもり）が見られ、さらに前駆期後期になると、知覚異常、関係念慮、猜疑心などの精神病発症の切迫した予兆が出現する。ある一定以上の精神病症状の出現から、治療開始までの期間を“精神病の未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP)”と呼び、重要な臨床指標として注目されている。精神病症状発現から治療開始まで平均1～2年を要するといわれ、早期介入研究の領域において、DUPを短縮できれば経過や予後を改善できるのではないかという期待がもたれている。なお、非特異的徴候の出現から治療開始までの期間を“疾患の未治療期間 duration of untreated illness (DUI)”と呼び区別している。

3) 精神病期は、精神病状態の急性期から回復期そして安定期を含む。急性期の精神病エピソードは突発性または潜行性に出現する。急性期の典型像は、活発な精神病徴候（幻覚・妄想、思考形式の障害）に加えて陰性症状も目立ち、病識が欠如し現実検討能力や自己管理能力が障害され社会的機能が著しく低下する。治療開始後およそ6ヶ月～18ヶ月を回復期というが個人差が大きい。

その後、安定期になるが、多くは軽度の陰性症状、残遺性の陽性症状、非精神病性の症状（緊張、不安、抑うつ、不眠）などが残るが、一部では症状が完全に消失するか、逆に活発な陽性症状や陰性症状が持続する。初回エピソードから始まり回復期そして安定期の約5（～10）年間を“早期経過”と呼ぶことがあるが、この時期に長期予後や機能水準が固定される場合が多い。発症後5年以内に80%の患者で再発が起こるため、この期間を“臨界期”と呼ぶ場合もある。こうした各病期に応じた治療計画が要求されることはいうまでもない。

予後に関しては多くの長期予後研究で、70～80%の患者は種々の程度で再発と寛解を繰り返し、10～15%は再発せず回復し、残りの10～15%は重篤な精神病状態のままである。社会機能でみると約半数で回復あるいは有意の改善が見られる。患者の4～10%が自殺による死亡といわれ、自殺以外の事故や病気による死亡を入れると、一般人口の2～4倍死亡率が高い。

6. 臨床症状

概念の項でも述べたように様々な脳機能領域に独特な臨床症状が出現するが、詳細は省略する。ここでは症状がいくつかの次元に分かれる可能性に関して触れる。基本障害の表れとしての臨床症状に関しては、歴史的には“知覚・注意”、“思考”、“感情・意欲”などをそれぞれ重視する立場があったが、一つの症状に集約させることはできなかった。ICD-10では思考、知覚、感情にわたる独特な変化として、DSM-IVでは陽性症状と陰性症状として症状構造をまとめている。

陽性症状評価尺度と陰性症状評価尺度を用いてその下位項目の関連性について因子分析を行うと、①幻覚・妄想、②解体症状（形式的思考障害、不適切感情）、③狭義の陰性症状（感情平板化、無言症、無為、無快楽症）など少なくとも3つ以上の因子に分かれる。この3因子以外に、対人関係の症状を陰性症状から分ける立場もある。なお、陰性症状は疾病由来の一次性陰性症状と、それ以

外の二次性陰性症状とに分けることは治療上重要である。後者には、薬物の副作用（過鎮静、不快気分、錐体外路症状）、気分変動（回復期の不安や抑うつ）、環境変化（“施設症”）、対処行動（厭世、防衛）や陽性症状（幻覚・妄想に基づく行動）として理解されるものが含まれる。

亜型分類として、ICD-10では妄想型、破瓜型、緊張型、鑑別不能型、統合失調症後抑うつ、残遺型、単純型などを、DSM-IVでは妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型を挙げている。これらは横断像の表現としては利用できるが、個人内で亜型の変化が起こりうるため疾病経過を含めて特徴付けるさいには利用し難い。こうしたことから、症状構造をカテゴリーとして理解するよりは、前述した複数の症状因子すなわち症状ディメンジョンの組み合わせとして理解した方がわかりやすい。

7. 予 防

近年、精神疾患に対する予防や早期介入に関する研究が注目されている²⁾。統合失調症に関しては、一次予防（発症予防）、二次予防（早期発見と早期治療）³⁾、三次予防（発症後の再発予防や重症化予防）がそれぞれ検討されている。

1) 一次予防は前駆期以前の介入となるが、超ハイリスク群を特定するために遺伝指標、エンドフェノタイプ、行動指標などの確立が必須であるが、それが確立されていない現時点では介入が難しく研究的な試みが散見される程度である。さらに、介入の悪影響（スティグマ、発症への恐怖、親子関係の変化）や薬物治療の悪影響（代謝異常、神経学的異常）など様々な倫理的問題がある。

2) 二次予防³⁾に関しては、最近、欧米において初回精神病エピソードの前駆期に対する早期介入が積極的に行われるようになった。これは早期に治療的介入を行うことで、①疾病経過を改善し、②神経画像研究などで注目されている病初期の進行性過程や前述の認知障害を軽減し、③発症時の治療導入を容易にし、④発症による社会的不利益を回避する、などが期待されるからである。例え

ば、スカンジナビアでの多施設共同研究 (“TIPS project”) では、DUP の短縮を目的に、早期検出プログラムとして早期徴候の教育（反スティグマ活動も含む）を精神保健関連施設、医療関係者、教育者に対して行い、さらに一般の人々にも様々なメディアを利用して啓発を行った結果、DUP が2年から半年まで約1.5年も短縮できた。これによって上記の期待を達成できるかが興味のもたれるところである。

前駆期の診断方法はまだ統一されていない。発症の超ハイリスク群をアットリスク精神状態 At-risk mental state (ARMS) と呼ぶが、半構造化面接による ARMS の包括的評価 Comprehensive Assessment of ARMS (CAARMS) や、CAARMS と PANSS を基にした構造化面接と前駆症状評価尺度 Structured Interview for Prodromal Symptoms/Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) が開発されている。ARMS には、閾値下の微弱な陽性症状を呈する群、自然寛解するごく短期の間欠性精神病症状を呈する群、精神病に対する素因性の脆弱性を持ち機能低下を呈する群が含まれる。治療的介入としては、少量の抗精神病薬と認知（行動）療法が用いられる。対症療法的に抗うつ薬や抗不安薬を用いる場合もある。ARMS には統合失調症に発展しない偽陽性群も含まれるため倫理的配慮が求められ、少なくとも何らかの医療的支援を求めている (“help seeking”) 場合を対象とすることが必須となる。いずれにせよ、統合失調症に発展する群を正確に特定して予防的介入を確立することと同時に、偽陽性群を含む ARMS 全体に対する医療的支援を確立することが急務であろう。

3) 三次予防に関しては、発症後5年以内に80%の患者で再発が起るため、初発エピソードの急性期以降は生活の質や適応機能の向上を図りつつ三次予防が治療の大きな目標となる。このため患者および家族と協力して、有害なストレスやライフイベントならびに再発の徴候や症状を早期に検出する必要がある。薬物療法では再発を予防するための最小用量は不明なので、維持量を経験的

に設定し、副作用などの服薬アドヒアランスに影響する要因に配慮する。心理社会療法では家族介入や認知行動療法的精神療法（ストレス緩和や対処行動に関する学習など）が再発予防に役立つことが示されている。特に、家族の感情表出 expressed emotion (EE) は、薬物療法以上に再発に影響するため、高EE家族に対しては心理教育が重要である。

文 献

- 1) Andreasen, N.C.: A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry, 56; 781-787, 1999
- 2) Maj, M., López-Ibor, J.J., Sartorius, N., et al. (eds): Early Detection and Management of Mental Disorders (World Psychiatric Association). Wiley, Chichester, 2005
- 3) 松本和紀：早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ：アットリスク精神状態/前駆期を中心に。精神医学, 49(4), 2007 (印刷中)
- 4) 松岡洋夫：統合失調症における治療標的としての認知障害。精神経誌, 107(1): 89-93, 2005
- 5) 松岡洋夫, 佐藤光源 (分担責任訳者)；統合失調症 (第2版)。米国精神医学会治療ガイドラインコンペンディウム (佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平監訳)。医学書院, p. 235-409, 2006
- 6) 松岡洋夫：認知障害仮説。統合失調症の治療：臨床と基礎 (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編)。朝倉書店, 東京 (印刷中)

腕試し問題

統合失調症に関して以下の問いに解答して下さい。

問題1：初発後5年以内の再発率は？

- ① 20%, ② 50%, ③ 80%

問題2：一卵性双生児の発症一致率は？

- ① 20%, ② 50%, ③ 80%

問題3：長期経過で社会機能が回復および有意に改善する率は？

- ① 20%, ② 50%, ③ 80%

問題4：本邦の精神科入院患者に占める率

- ① 40%，② 60%，③ 80%

問題5：二次性陰性症状の説明として正しいのはどれか？

- ①薬物の副作用や環境変化などに起因する活動や行動の変化
②一次性陰性症状によって起こる対人関係の変化
③急性精神病状態が消褪後の残遺症状

問題6：統合失調症における二次予防とは？

- ①発症予防，②再発予防，③早期発見・早期治療

問題7：DUPの説明で正しいのはどれか？

- ①非特異的症状の出現からある一定以上の精神病症状が出現するまでの期間
②ある一定以上の精神病症状の出現から治療開始までの期間
③治療を開始して精神病症状がある一定以下に減弱するまでの期間

問題8：エンドフェノタイプの説明で正しいのはどれか？

- ①ある種の認知障害や脳構造変化などの，感受性遺伝子の直接的な表現型
②胎生期のウイルス感染や出生時脳損傷などの，発症に関連する環境要因
③残遺症状などの，発症によって二次的に起こる変化

問題9：精神障害に対する偏見は正のために普及啓発とともに必要なことはどれか？

- ①地域生活支援の促進
②精神障害者による犯罪報道の規制
③“社会的入院”の促進

問題10：統合失調症でいわれる認知障害の最も適切な定義はどれか？

- ①病態の基盤にあり精神症状や社会的機能を規定する障害
②急性精神病状態で見られる病識の欠如や現実検討能力の障害
③重症患者に見られる認知症様の変化

【腕試し問題の解答は次号以降に掲載します】

【第9回専門医制度委員会企画・腕試し問題解答】

1. 飲酒による興奮が著しく，長く続く。易刺激的で暴力的な言動がみられる。しかしながら，その行動は周囲の状況からある程度了解可能である。部分的な健忘を残すこともある。通常血中アルコール濃度が180 mg/dl 以上になると出現しやすい。
2. 身体的，社会的障害や苦痛を引き起こす不適切な飲酒様式をいう。
3. ①アルコールを摂取したいという強い欲望あるいは強迫感。②アルコール使用の開始，終了，あるいは使用量に関して，そのアルコール摂取行動を統制することが困難。③アルコール使用のために，飲酒以外の楽しみや興味を次第に無視するようになり，アルコールを摂取せざるをえない時間や，その効果(泥酔)からの回復に要する時間が延長する。④明らかに有害な結果が起きているにもかかわらず，いぜんとしてアルコールを使用する。
4. いらいら感，不安，抑うつ気分などの不快感情

や心悸亢進，発汗，体温変化などの自律神経症状，手指，眼瞼，軀幹の振戦，一過性の幻覚（幻視，幻聴が多い），けいれん発作など。

5. 粗大な振戦，精神運動亢進，幻覚，意識変容，見当識障害，自律神経機能亢進を主徴とする。
6. 同量の飲酒をしても以前より酔いが軽くなる。また，同じ程度の酔いを獲得するためには以前より大量の飲酒をしなければならぬ状態をアルコール耐性が獲得された状態という。
7. 残遺性障害，遅発性精神病性障害という。
8. 断酒会やAAなどの自助集団，保健所，福祉事務所などの行政機関，家族会など。
9. ベンゾジアゼピン系薬剤やリチウム，SSRIをはじめとする抗うつ薬が使用される。
10. ウエルニッケ脳症などの神経系の続発症を疑ってチアミンやビタミンB群の投与を行う。